


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>4</sup> :  A61K 9/24, 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 87/ 02241  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1987 (23.04.87)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP86/00571</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Oktober 1986 (07.10.86)</p> <p>(31) Prioritätsaktenzeichen: P 35 36 024.0</p> <p>(32) Prioritätsdatum: 9. Oktober 1985 (09.10.85)</p> <p>(33) Prioritätsland: DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DE-SITIN ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Weg beim Jäger 214, D-2000 Hamburg 63 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHMIDT, Wolfgang [DE/DE]; Reembroden 44, D-2000 Hamburg 63 (DE).</p> <p>(74) Anwälte: STOLBERG, Ulrich usw.; Uexküll &amp; Stolberg, Beselerstr. 4, D-2000 Hamburg 52 (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> 	
<p>(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING AN ADMINISTRATION OR DOSAGE FORM OF DRUGS, REAGENTS OR OTHER ACTIVE INGREDIENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINER DARREICHUNGS- UND DOSIERUNGSFORM FÜR ARZNEIMITTELWIRKSTOFFE, REAGENTIEN ODER ANDERE WIRKSTOFFE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A process for producing an administration or dosage form of drugs, reagents or other active ingredients. A water-soluble foil composed of starch, gelatin, glycerin and/or sorbit and if necessary other additives is coated by a roll coating process with a layer containing the active ingredients and composed of the same basic ingredients. After a corresponding prefragmentation, the administration form thus produced is particularly useful as an oral administration drug.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Herstellungsverfahren für eine Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe, bei welchem eine wasserlösliche Folie aus Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit und ggf. weiteren Zusätzen mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welche dieselben Grundkomponenten enthält, mittels eines Walzenauftragverfahrens beschichtet wird. Nach entsprechender Vorzerteilung eignet sich die so erhaltene Darreichungsform insbesondere als orales Arzneimittel.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

- 1 -

Verfahren zur Herstellung einer  
Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-  
Wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe

- 2 -

Arzneimittel können in Form von Pulvern, Tropflösungen oder Säften oral verabreicht werden. Da bei diesen Abgabeformen eine genaue Dosierung jedoch schwierig ist, werden vom Hersteller dosierte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees  
5 oder Kapseln generell bevorzugt. Auch Reagentien und andere Wirkstoffe, z.B. Süßstoffe oder Aromastoffe, werden für eine genaue dosierte Anwendung häufig tablettiert. Die Herstellungstechnik für Tabletten, Dragees, Kapseln und dergleichen ist zwar weitgehend ausgereift, doch sind eine Reihe von system-  
10 bedingten Nachteilen nicht zu übersehen.

Für niedrig dosierte Wirkstoffe muß ein großer Anteil an Hilfsstoffen zugesetzt werden, um zu einer handhabbaren Größe der Einzeldosis zu gelangen. Weiterhin ist eine  
15 genaue Kennzeichnung einzelner Tabletten oder Dragees praktisch nicht möglich. Es haben sich deshalb Durchdrückpackungen durchgesetzt, welche eine Mehrzahl von Tabletten, Dragees oder auch Kapseln enthalten und welche mit den notwendigen Informationen, insbesondere dem Namen des  
20 Präparates bedruckt sind. Die Herstellung solcher Verpackungen erfordert naturgemäß einen zusätzlichen Arbeitsgang und es werden Umverpackungen in Form von Faltschachteln benötigt, welche ein beträchtliches Leervolumen aufweisen und dadurch zusätzlich Lagerraum  
25 beanspruchen. Ein besonders gravierender Nachteil von Dragees und Kapseln besteht darin, daß eine Zerteilung praktisch unmöglich ist, die kleinste Dosis somit vorgegeben ist. Auch bei Tabletten ist eine genaue Zerteilung schwierig, lediglich größere Tabletten mit  
30 einer Kerbe als Sollbruchstelle lassen sich allenfalls teilen, wobei häufig ungleichgroße Bruchstücke entstehen.

- 3 -

Es sind bereits Versuche zur Schaffung einer neuen Darreichungsform für die orale Verabreichung von Arzneimitteln bekannt geworden, welche aus wirkstoffhaltigen Folien bestehen. Gemäß der BE-PS 637 363 wird ein papierartiges Trägermaterial aus unlöslichen Zellulosefasern mit einer Wirkstofflösung getränkt bzw. durch Auftragen oder -streuen beschichtet und eine Dosierung durch Perforation der Trägerfolie nach Art eines Briefmarkenbogens erreicht. Die Wirkstoffdosierung ist dabei zwangsläufig äußerst ungenau. Aus den DE-OS 24 32 925 und 24 49 865 ist es bekannt, Arzneimittelwirkstoffe in Folienbildner einzuarbeiten, bei denen es sich vorzugsweise um wasserlösliche Verbindungen wie Methyl- und Ethylzellulose, insbesondere aber Hydroxypropylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Methylhydroxypropylzellulose handelt. Daneben können die Folien Füllstoffe und Trennmittel enthalten. Auch die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Folien lassen sich zur Dosierung durch Perforation in einzelne Abschnitte aufteilen.

Diese Vorschläge haben keinen Eingang in die Praxis gefunden und in dem neuesten Lehrbuch der "Arzneiformenlehre" von P.H. List, 4. Auflage, Stuttgart, 1985, finden sie keine Erwähnung. Dies beruht ersichtlich darauf, daß die bislang bekanntgewordenen Vorschläge es nicht ermöglichen, die geforderte Gewichtskonstanz und gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erreichen, welche heute gefordert werden. Die Pharmakopoea Europae setzt zum Beispiel Maßstäbe für die Gleichförmigkeit des Gewichtes einzeldosierter Arzneiformen, wobei diese dem jeweiligen Durchschnittsgewicht entsprechend nach höchstzulässigen Abweichungen in % gestaffelt sind. Die Forderung liegt im allgemeinen bei +/- 5 bis max. 10%. Entsprechende Werte für feste Arzneiformen bestehen auch hinsichtlich anderer Parameter wie Zerfallzeit und Lösungsgeschwindigkeit.

Die oben erwähnten Vorschläge des Standes der Technik führen zu Produkten ungenügender Akzeptanz durch die Patienten (z.B. lassen sich Papierabschnitte nur schlecht einnehmen) und erlauben keine exakte Dosierung pro Flächeneinheit, wie sie unbedingt gefordert werden muß. Bei Inkorporieren des Wirkstoffes in eine Folie bereitet nicht nur die genaue Dosierung Schwierigkeiten, sondern ein wesentlicher weiterer Nachteil besteht darin, daß für jeden Wirkstoff eine entsprechende Folie gesondert hergestellt werden muß, so daß die Wirtschaftlichkeit des Herstellungsverfahrens nicht gegeben ist.

Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, eine "zweidimensionale" Darreichungs- und Dosierungsform zu schaffen, welche die genannten Nachteile nicht aufweist, sich leicht herstellen läßt und mit großer Flexibilität an die Anforderungen des Marktes und verschiedener Wirkstoffe angepaßt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man

- a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,
- b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie ggf. natürlichen und/oder synthetischen Harzen und/oder Gummen herstellt, und

- c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.

5

Die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform weist eine Reihe wesentlicher Vorteile auf:

- 10 - Eine Trägerfolie kann für die verschiedensten Wirkstoffe verwendet werden und somit in größerer Menge wirtschaftlich produziert werden,
- 15 - die wirkstoffhaltige Schicht kann bei hochwirksamen Arzneimitteln sehr dünn sein, da das Trägermaterial die ausreichende mechanische Festigkeit gewährleistet,
- 20 - mit Hilfe der modernen Walzen-Auftragverfahren läßt sich die wirkstoffhaltige Beschichtung mit konstanter Schichtdicke aufbringen, so daß die erforderlichen Toleranzen eingehalten werden können,
- 25 - falls eine Sterilisierung erforderlich ist, kann diese wegen der geringen Schichtdicke problemlos mittels Strahlenbehandlung erreicht werden,
- 30 - der Träger läßt sich auf der Vorder- und insbesondere der Rückseite unter Verwendung physiologisch verträglicher Druckfarben mit verschiedenen Informationen bedrucken,
- 35 - aufgrund der relativ großen Fläche von beispielsweise 4 bis 10 cm<sup>2</sup> lassen sich ausführliche Informationen für den Benutzer auf das unbeschichtete Trägermaterial oder auch nachträglich aufdrucken,

- 6 -

- die Dosiseinheiten lassen sich durch entsprechende Vorzerteilung, z.B. eine Perforierung, flexibel gestalten, so daß für verschiedene Dosierungen (z.B. für Erwachsene und Kinder) nur ein Produkt hergestellt werden muß; die Vorzerteilung kann ggf. auch erst in der Apotheke oder im Krankenhaus nach ärztlichen Angaben vorgenommen werden.

Mit den früher beschriebenen Darreichungsformen in  
10 Folienform hat die erfindungsgemäße darüberhinaus den Vorteil des äußerst geringen Platzbedarfes gemeinsam. Statt Faltschachteln können daher beispielsweise Taschen oder Beutel aus Kunststoffolie oder kunststoffbeschichtetem Papier verwendet werden, in welche das Produkt  
15 eingesiegelt wird, ähnlich wie feuchte Erfrischungstücher.

Die Herstellung der Trägerfolie erfolgt in an sich bekannter Weise mit einer kontinuierlich arbeitenden Folienmaschine auf Rollenbasis. Das Streichverfahren zur  
20 Herstellung der Trägerfolie arbeitet nach dem Walzenprinzip, d.h. die wasserhaltige Zusammensetzung für die Trägerfolie wird mittels Rollen und Rakel angetragen und zu dünnen Bahnen ausgestrichen, auf der Rolle vorge-  
trocknet und im Haupttrockengang auf die gewünschte.  
25 Endfeuchte nachgetrocknet. Das erhaltene Endprodukt ist so fest und elastisch, daß es auf Rollen gewickelt werden kann und lagerfähig ist, wenn die Restfeuchtigkeit nicht zu hoch ist (Gefahr der Schimmelbildung).

30 Die Folienbreite kann beliebig sein und wird günstigerweise auf die Breite der Beschichtungsmaschine zugeschnitten. Es bietet sich jedoch an, bereits bei der Herstellung beide Breiten aufeinander abzustimmen.



Es ist technisch auch möglich, die Folienherstellung und die Beschichtung zeitlich nacheinander auf derselben Anlage vorzunehmen, wodurch die Wirtschaftlichkeit wesentlich erhöht werden kann.

5

Die verwendete Zusammensetzung wird unter Umpumpen bei der gewünschten Temperatur, Viskosität und Homogenität gehalten. Die Trocknung der Folie erfolgt anschließend in einem Wärmetunnel. Die so gewonnene Trägerfolie stellt den  
10 indifferenten Träger für die spätere Beschichtung mit unterschiedlichen Beschichtungsmassen dar.

Zur Herstellung der wasserlöslichen Trägerfolie dient eine physiologisch unbedenkliche Zusammensetzung. Die "Wasser-  
15 löslichkeit" soll dabei so definiert sein, daß die Herstellung der Folie aus einer wässrigen Zusammensetzung erfolgt und daß sich die fertige Folie später bei der Anwendung wiederum in Wasser bzw. im Magensaftmilieu löst oder darin quillt.

20

Als Folienbildner kommen insbesondere Gelatinen sowie Stärken (Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maisstärke) sowie ferner Poly-N-vinylpyrrolidon (PVP), Methyl- und Ethylzellulose sowie Polyvinylalkohol (PVA) infrage. Ferner  
25 können wasserlösliche Acrylharzdispersionen Verwendung finden. Geeignete Weichmacher sind insbesondere polyfunktionelle Alkohole wie Glycerin und Sorbit (Karion).

Die Komponenten werden in geeigneter Weise mit Wasser kalt  
30 angemischt und unter leichtem Erwärmen und ständigem Rühren zu einem streichfähigen Schleim verarbeitet. Das Einrühren von Luft muß soweit wie möglich vermieden werden, um eine klare, allenfalls leicht opaleszierende Masse zu erhalten.

35

Die Stärke der Trägerfolie beträgt vorzugsweise zwischen etwa 50 und 250  $\mu\text{m}$ . Sie ist in weitem Maße steuerbar. Auch die Eigenschaften der Trägerfolie lassen sich durch entsprechende Kombination der Folienbildner und Weichmacher 5 qualitativ stark beeinflussen. Die Trägerfolie soll eine möglichst gleichmäßige Stärke aufweisen (vorzugsweise z.B. 100  $\mu\text{m}$ ), leicht elastisch und knickfähig sein, ohne zu brechen. Dabei sollte der Stärkeanteil ausreichend hoch sein, damit beim Aufbringen der Beschichtungsmasse Feuchtigkeit aufgenommen wird, ohne daß es zu einem Kleben der 10 Oberfläche oder zum Erweichen der ganzen Folie kommt.

Folgende Rahmenrezeptur hat sich für die Trägerfolie bewährt:

15

Gelatine 8 bis 10 g

Stärke 4 bis 8 g

Glycerin 1 bis 2 g

Polyvinyl-pyrrolidon 1 bis 2 g

20

Wasser 30 bis 50 g

Wasserlösliche natürliche und/oder synthetische Harze, z.B. Acrylharze, und Gumme sind ebenfalls geeignet. Ggf. können der Masse noch übliche weitere Stoffe zugefügt 25 werden, z.B. Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäure-Ester, inerte lösliche oder unlösliche Füllstoffe, Zucker oder andere Süßungsmittel, andere Polyole, Wachse oder Farbstoffe.

30 Die Möglichkeit der vorder- und rückseitigen Bedruckung der Trägerfolie ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform. Beispielsweise können die Kennzeichnung, Angaben über die Inhaltsstoffe sowie Dosierungsangaben aufgedruckt werden. Gegebenenfalls läßt sich sogar

35

der ganze Inhalt eines Beipackzettels rückseitig aufdrucken mit der Folge, daß ein separater Beipackzettel, der auch häufig verlorengelassen, überflüssig wird. Bei Arzneimitteln, welche regelmäßig genommen werden müssen, beispielsweise bei hormonalen Kontrazeptiva, kann der gesamte Verabreichungsplan so angebracht werden, daß eine einfache Einnahmekontrolle gewährleistet ist. Zur Bedruckung müssen physiologisch verträgliche Farben (Lebensmittelfarben) verwendet werden, da die Trägerfolie einen Teil der oral verabreichten Darreichungsform bildet.

Für die wirkstoffhaltige Beschichtungsmasse findet eine wässrige Zusammensetzung Verwendung, die physiologisch inert ist und deren Einzelkomponenten für Arzneimittel bzw. Lebensmittel geeignet sind. Wesentlich ist die gegenseitige physikalisch-chemische Affinität und Verträglichkeit zwischen Beschichtungsmasse und Trägerfolie, welche dann immer besonders gut ist, wenn die verwendeten Komponenten gleich sind bzw. sehr ähnliche Eigenschaften besitzen. Unter Berücksichtigung des zugefügten Wirkstoffes entspricht die Rezeptur der Beschichtungsmasse demgemäß der oben für die Trägerfolie genannten, wobei die genaue Einstellung auf Feststoffgehalt und Viskosität mittels indifferenter Quell- und Füllstoffe erfolgt.

Die Masse enthält somit einmal polymere Filmbildner, vorzugsweise Gelatine und quellende oder lösliche Stärken sowie ggf. Zellulosen oder Hemizellulosen. Ferner werden Weichmacher zugesetzt, insbesondere mehrwertige Alkohole wie Glycerin oder Sorbit. Zur Einstellung der erwünschten Viskosität der Beschichtungsmasse, welche die Konsistenz eines Schleimes aufweist, finden polymere Quellstoffe Verwendung, vorzugsweise Alginat, Pektin, Chitin, Lecithin oder Polyethylenglykole. Diese letzteren Stoffe

können gleichzeitig als Haftvermittler dienen. Andererseits können auch wasserlösliche synthetische oder natürliche Harze oder Gumme oder Gummi arabicum zugesetzt werden, um die Haftung der Beschichtung auf dem Trägermaterial zu verbessern. Schließlich können noch Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Farbstoffe (Lebensmittelfarbstoffe), Pigmente wie Titandioxid oder Aroma- und Süßstoffe zugesetzt werden.

10 Coatingmassen mit einem Wassergehalt von ungefähr 50% und einer Viskosität von etwa 30 bis zu 10000 cPs haben sich als besonders geeignet erwiesen. Die Rezeptur und Herstellung ähnelt derjenigen eines Arzneimittelsaftes, in welchem der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination gelöst  
15 oder gleichmäßig dispergiert wird. Die Beschichtungsmasse muß ausreichende Homogenität und galenische Stabilität aufweisen, damit ein gleichmäßiger Wirkstoffgehalt der fertigen Beschichtung sichergestellt ist.

20 Folgende Rahmenrezeptur hat sich bewährt:

	Gelatine	8 bis 10 g
	Stärke	3 bis 8 g
	Glycerin	1 bis 2 g
25	Wasser	30 bis 50 g

In dieser Grundmasse wird der Wirkstoff gelöst bzw. dispergiert. Im Fall der Verwendung einer Dispersion muß der Wirkstoff für eine gleichmäßige Verteilung äußerst  
30 feinteilig sein. Vorzugsweise liegt die mittlere Teilchengröße im Bereich von etwa 1 bis 20 µm.

- 11 -

Die gewünschte Dosis des Wirkstoffes und die angestrebte Fläche der Dosiseinheiten bestimmen letztlich die Dicke der Schicht, wobei der Feuchtigkeitsgehalt der Beschichtungsmasse und der fertigen Beschichtung zu berücksichtigen sind.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist besonders geeignet für Arzneimittel, welche niedrig dosiert verabreicht werden, d.h. bei welchen die Einzeldosis für die orale Applikation zwischen 0 mg (Placebo) und etwa 20 mg liegt. Geeignete Arzneimittelwirkstoffe finden sich in allen Bereichen der oralen Therapie; hervorzuheben sind u.a. Analeptika, Antibiotika, Antidiabetika, Antiemetika, Antiepileptika, Antihypertonika, Cortikoide, Geriatrika, Hypnotika, Cardiaka, Hypostatika und Biowirkstoffe.

In einem Beschichtungsgang lassen sich ca. 4 bis 20 g Wirkstoff je  $m^2$  ( $= 10.000 \text{ cm}^2$ ) Trägerfolie aufbringen, so daß 10  $\text{cm}^2$  ( $= 2$  übliche Briefmarken) bis zu 20 mg Wirkstoff aufnehmen können.

Die Beschichtungsmasse wird normalerweise auf eine Seite der Trägerfolie aufgebracht, doch ist auch eine beidseitige Beschichtung, insbesondere bei zwei verschiedenen Wirkstoffen möglich. Jede Beschichtung kann einen oder mehrere Arzneimittelwirkstoffe enthalten. Falls bei Verwendung mehrerer Wirkstoffe diese nicht ohne weiteres miteinander verträglich sind und in einer Beschichtungsmasse enthalten sein können, ist es bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform möglich, die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufzubringen und die Wirkstoffe dadurch voneinander zu trennen, wobei erforderlichenfalls eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorgesehen werden kann. Weiterhin ist es

möglich, über der wirkstoffhaltigen Schicht noch eine weitere Schutzschicht vorzusehen, welche den/die Wirkstoff(e) gegen eine Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt. In diesen Fällen muß die Schutzschicht  
5 demgemäß luft- und feuchtigkeitsundurchlässig und/oder durch Zusatz entsprechender Farbstoffe bzw. Pigmente lichtundurchlässig sein.

Weiterhin kann durch entsprechenden Aufbau der Beschichtung die Wirkstoffabgabe nach Verabreichung des Arzneimittels gesteuert werden. Beispielsweise ist es möglich, eine Wirkstoffschicht zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anzuordnen, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern. Dabei  
15 kann die Wirkstoffschicht z.B. zwischen zwei säureunlöslichen Schichten angeordnet werden, so daß bei Verabreichung der Magen passiert wird und die Resorption erst im Darmtrakt erfolgt. In ähnlicher Weise können unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Schichten  
20 übereinander auf die Trägerfolie aufgebracht werden, damit die Resorption nacheinander und/oder verzögert erfolgt.

Ähnliche pharmakokinetische Effekte lassen sich durch das Einarbeiten (z.B. Suspendieren) von unterschiedlich vorbehandelten mikroverkapselten Wirkstoffen erzielen.  
25

Die Beschichtung des Trägermaterials mit der wirkstoffhaltigen Beschichtungsmasse erfolgt mittels eines Walzenauftragverfahrens. Dieses für die quantitative Beschichtung besonders geeignete Verfahren arbeitet nach einem dem  
30 Tiefdruck ähnlichen Verfahren, welches als "Akkugravur" bezeichnet wird. Hierfür geeignete Maschinen sind im Handel (Fa. Pagendarm, Hamburg) und erlauben Auftragsgewichte bis zu 80 g/m<sup>2</sup> bei Bahngeschwindigkeiten von

mehreren 100 m/min. Die reproduzierbare Gewichtskonstanz liegt für 20 g/m<sup>2</sup> bei nur +/- 2,5% für 1 g/m<sup>2</sup> und für ca. +/- 10% über die gesamte Fläche. Der Auftrag der Beschichtungsmasse erfolgt kontinuierlich über Walzen mit  
5 spezieller Feingravur, wobei die eingravierten Rillen zur Laufrichtung der Trägerfolie vorzugsweise einen Winkel von 30 bis 60, insbesondere 45° bilden. In die Walzen können 27 bis 80 Rillen/cm eingeätzt sein. Entsprechend ihrer Form und Tiefe kann die Gravur eine definierte Menge der  
10 Beschichtungsmasse aufnehmen und anschließend an die Trägerfolie weitergeben. Durch Variation der Vorlaufgeschwindigkeit, der Laufrichtung und der Gravur sowie durch indirektes Auftragen über eine weitere geschwindigkeitsvariable Walze lassen sich die Beschichtungsmengen sehr  
15 exakt einstellen.

Eine zweiseitige Beschichtung ergibt häufig Vorteile, da Probleme durch Verwerfen des Trägermaterials und durch unterschiedliche Hygroskopizität ausgeglichen werden. Mehr-  
20 fach- und auch Streifenbeschichtungen, ja sogar Druckbildbeschichtungen, sind möglich und bieten bei der Verarbeitung von inkompatiblen Wirkstoffen eine große Variabilität.

25 Ein anderes geeignetes Auftragverfahren entspricht dem Streichen von Papier oder von Folien. Dabei werden Rohpapiere dadurch verbessert, daß sie ein- oder zweiseitig mit Coatingmaterialien beschichtet werden. Die wässrigen Beschichtungsmassen gelangen zunächst auf ein Walzwerk,  
30 welches sie mittels einer rotierenden Walze aufnimmt, mit einem Rakel bestimmten Abstandes auf eine definierte Schichtdicke abstreift, worauf die Walze die Beschichtungsmasse auf den Träger abgibt. Die Trägerfolie, welche 0,30 bis 7,50 m breit sein kann, durchläuft anschließend einen

Trockentunnel und wird dann auf Rollen aufgewickelt. Dieser Vorgang ist in einem oder mehreren Schritten ein- oder zweiseitig wiederholbar, wobei auch eine bereits beschichtete Fläche nochmals beschichtet werden kann. Das  
5 Gewicht des Trägermaterials nimmt um das der Trockenmasse zu. Die Genauigkeit des Auftragverfahrens mittels dieses Rakel-Verfahrens liegt reproduzierbar bei  $\pm 5\%$ . Sie ist abhängig von der jeweiligen Schichtdicke, die variabel zwischen 4 und 40 g/m<sup>2</sup> betragen kann. Innerhalb der  
10 einzelnen Fertigungen kann eine Gewichtstoleranz pro Flächeneinheit bis unter  $\pm 1\%$  erreicht werden.

Bei Aufbringung mehrerer Schichten, wie dies oben bereits beschrieben wurde, werden diese nacheinander aufgebracht,  
15 wobei ggf. jede Beschichtung zuvor eine Trocknungsstation durchläuft. Diese kann beispielsweise aus einem temperierten Walzenpaar und einem in Sektionen steuerbaren Trockentunnel bestehen. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird das beschichtete Material auf Rollen aufgewickelt.

20 Die wirkstoffbeschichtete Trägerfolie wird anschließend in Dosiseinheiten vorzerteilt, welche ähnlich wie Briefmarken abtrennbar sind. Normalerweise wird diese Vorzerteilung beim Arzneimittelhersteller erfolgen, es ist jedoch auch  
25 denkbar, das beschichtete Material beispielsweise an Krankenhäuser oder Apotheken auszuliefern, wo dann die Vorzerteilung dosisabhängig oder auch individuell nach ärztlicher Vorgabe durchgeführt werden kann.

30 Die Vorzerteilung erfolgt in besonders einfacher Weise durch Perforierung oder Stanzung, wobei es möglich ist, diesen Schritt mit der Bedruckung des Trägermaterials zu kombinieren. In vielen Fällen wird es allerdings günstiger



- 15 -

sein, die Bedruckung des Trägermaterials vor der Beschichtung vorzunehmen.

Vor oder besser nach Vorzerteilung der wirkstoffhaltigen  
5 Beschichtung in Dosiseinheiten wird das beschichtete  
Trägermaterial zu gebrauchsfertigen Abschnitten zerschnitten, welche eine bestimmte Anzahl von Dosiseinheiten enthalten. Es ist auch denkbar, das Material auf Rollen zu schmalen Bändern zu zerschneiden. Von einer solchen Einzel-  
10 rolle können dann die einzelnen Dosiseinheiten ähnlich wie einzelne Briefmarken abgetrennt werden.

Da als Grundstoffe für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform überwiegend Naturstoffe wie Stärken  
15 und Gelatine verwendet werden, erhält man insgesamt Produkte, welche den bekannten Oblaten ähneln und deren orale Einnahme keinerlei Schwierigkeiten bereitet. Wichtig ist, daß das Fertigprodukt weitgehend von Wasser befreit ist, d.h. einen Wassergehalt von weniger als 10 und vorzugs-  
20 weise von weniger als 2% aufweist, da sonst Schimmelbildung auftreten kann.

Vorstehend wurde die Erfindung im wesentlichen im Zusammenhang mit Arzneimitteln beschrieben, worauf sie  
25 jedoch keineswegs beschränkt ist. Beispielsweise lassen sich in derselben Weise auch Dosierungsformen für chemische Reagentien, Aromastoffe und dergleichen herstellen.

30 Zur näheren Erläuterung der Erfindung soll das nachfolgende Ausführungsbeispiele dienen.

Beispiel

Herstellung einer Arzneimittel-Darreichungsform in Form einer beschichteten Folie.

- 5 Zur Herstellung einer wasserlöslichen Trägerfolie wurde von folgender Zusammensetzung ausgegangen:

	Gelatine	10,0 Gew.-Teile	= 25%
	Kartoffelstärke	8,0 -"- -"	= 20%
10	Glycerin	1,5 -"- -"	= 3,75%
	gereinigtes Wasser	20,5 -"- -"	= 51,25%

Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug  
15 bei 50°C ca. 3000 cPs. Mit Hilfe des Streichverfahrens wurde die Masse zu einer Folie verarbeitet, welche nach dem Trocknen noch 9,3% Restwasser enthielt.

Unter Verwendung derselben Grundstoffe wie für die Träger-  
20 folie wurde die Beschichtungsmasse gemäß folgender Rezeptur hergestellt:

	Gelatine	10,0 Gew.-Teile	= 18,2%
	Kartoffelstärke	5,0 Gew.-Teile	= 9,1%
25	Glycerin	1,0 Gew.-Teile	= 1,8%
	Wirkstoff	5,0 Gew.-Teile	= 9,1%
	gereinigtes Wasser	34,0 Gew.-Teile	= 61,8%

- 30 Die Viskosität der schleimartigen Zusammensetzung betrug temperatur- und wirkstoffabhängig zwischen 4.000 und 10.000 cPs. Zur Herstellung der Beschichtungsmasse wurde zunächst die Gelatine in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst. Dazu wurde Wasser von 90 bis 95°C vorgelegt, in

- 17 -

das die Gelatine unter Rühren eingetragen wurde. In einem getrennten Ansatz wurde der Wirkstoff zusammen mit dem Glycerin in Wasser gelöst. Schließlich wurde die Kartoffelstärke bei 50 bis 60°C unter Rühren in einer ausreichenden Menge Wasser angerührt. Die Gelatinelösung und die Kartoffelstärkesuspension wurden zusammengegeben und die Wirkstoffsuspension wurde in die Mischung langsam eingerührt, wobei Lufteinschlüsse vermieden wurden. Die Temperatur wurde auf 55 bis 60°C gehalten. Zuletzt wurde der gewünschte Wassergehalt durch Zugabe von weiterem Wasser eingestellt.

Die Beschichtungsmasse wurde mittels Akkugravur mit einem Naßbeschichtungsgewicht von 55 g/m<sup>2</sup> auf die Trägerfolie aufgebracht. Nach dem Trocknen betrug das Beschichtungsgewicht 23 g/m<sup>2</sup> entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 5 g/m<sup>2</sup>. Die wirkstoffbeschichtete Folie wurde anschließend kastenartig perforiert, so daß die einzelnen Abschnitte bei Abmessungen von 2 x 2,5 cm eine Fläche von 5 cm<sup>2</sup> aufwiesen. Ein solcher Abschnitt enthielt 2.5 mg Wirkstoff.

Nach dem Trocknen lag die Restfeuchtigkeit des Produktes bei 8,6%.

Es wurde eine Darreichungsform erhalten, welche bei oraler Einnahme im Mund rasch quillt und zergeht und sich demgemäß leicht schlucken läßt.

30

35

Patentansprüche

- 5 1. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe in Form einer Folie mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 10 a) aus einer wässrigen Zusammensetzung auf Basis von Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen eine wasserlösliche Trägerfolie herstellt,
- 15 b) eine wässrige Zusammensetzung aus dem Wirkstoff sowie Stärken, Gelatinen, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlichen und/oder synthetischen Harzen und Gummen herstellt, und
- 20 c) die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels eines Walzenauftragverfahrens in genau vorbestimmter Menge (Schichtdicke) auf mindestens eine Seite der Trägerfolie aufbringt.
- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Trägerfolie zusätzlich inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder
- 30 andere Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Polyole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Beschichtung ferner inerte lösliche und/oder unlösliche Füllstoffe, Zucker und/oder andere Süßstoffe, weitere Weichmacher, insbesondere Poly-  
5     ole, Wachse, Farbstoffe, Geschmacksstoffe und/oder Konservierungsmittel enthält.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierlich mittels Rasterwalzen, welche eine definierte Menge  
10     der Beschichtungsmasse aufnehmen und wieder abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtungsmasse kontinuierliche mittels glatter Walzenpaare, welche in geschwindigkeitsversetztem Gleichlauf die Masse aufnehmen und in definierter Menge abgeben, auf die Trägerfolie aufbringt.  
15
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung für die Herstellung der Trägerfolie und der Beschichtungsmasse 8 bis  
20     10 Gew.-Teile Gelatine, 4 bis 8 Gew.-Teile Stärke, 1 bis 2 Gew.-Teile Glycerin und 20 bis 50 Gew.-Teile Wasser enthält.  
25
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtungsmasse bis zu 10 Gew.-Teile des Wirkstoffes enthält.  
30
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung eines Kombinationspräparates auf die Ober- und die Unterseite der Trägerfolie unterschiedliche Wirkstoffe aufbringt.  
35

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Beschichtungsmasse verwendet, welche mehr als einen Wirkstoff enthält.
- 5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufbringt.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man miteinander inkompatible Wirkstoffe in getrennten Schichten auf die Trägerfolie aufbringt und ggf. zwischen den beiden wirkstoffhaltigen Beschichtungen eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorsieht.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Wirkstoffschicht jeweils zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anordnet, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern, wobei eine der Schichten
- 20 die Trägerfolie sein kann.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man über der Wirkstoffschicht eine weitere Schicht aufbringt, welche den Wirkstoff gegen
- 25 Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die mit Wirkstoff beschichtete wasserlösliche Folie durch Perforieren oder Stanzen in Abschnitte unterteilt, welche definierte Dosiseinheiten des Wirkstoffes enthalten.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß man die Rückseite des Trägermaterials mit die Wirkstoffzusammensetzung und/oder deren Einnahme betreffenden Informationen bedruckt.

5

10

15

20

25

30

35

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 86/00571

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. <sup>4</sup> A 61 K 9/24; A 61 K 9/70		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. <sup>4</sup>	A 61 K; A 61 J; A 61 L	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	DE, A, 2746414 (E. GERLACH GMBH) 26 April 1979, see pages 1-4; claims; see page 8, line 1 - page 12, line 3 -----	
A	GB, A, 1061557 (ASHE CHEMICAL LTD.) 15 March 1964, see page 1, line 29 - page 2, line 17 -----	
A	Chemical Abstracts, vol. 85, Nr. 10, 6 September 1976, Columbus, Ohio (US) see page 364, column 2, abstract Nr. 68303m & JP, A, 7654917 (TOPPAN PRINTING CO.) 14 May 1976 -----	
A	GB, A, 139077 (POND) 18 March 1920, see page 3, line 15 - page 4, line 32 -----	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
9 January 1987 (09.01.87)		13 February 1987 (13.02.87)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		



ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON

INTERNATIONAL APPLICATION NO.

PCT/EP 86/00571 (SA 14905)

This Annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 02/02/87


The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2746414	26/04/79	None	
GB-A- 1061557		None	
GB-A- 139077		None	

For more details about this annex :  
see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 86/00571

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 4 A 61 K 9/24; A 61 K 9/70		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 K; A 61 J; A 61 L	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN <sup>9</sup>		
Art <sup>10</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	DE, A, 2746414 (E. GERLACH GMBH) 26. April 1979, siehe Seiten 1-4; Patentansprüche; Seite 8, Zeile 1 - Seite 12, Zeile 3	
A	GB, A, 1061557 (ASHE CHEMICAL LTD.) 15. März 1964, siehe Seite 1, Zeile 29 - Seite 2, Zeile 17	
A	Chemical Abstracts, Band 85, Nr. 10, 6. September 1976, Columbus, Ohio (US) siehe Seite 364, Spalte 2, Zusammenfassung Nr. 68303m & JP, A, 7654917 (TOPPAN PRINTING CO.) 14. Mai 1976	
A	GB, A, 139077 (POND) 18. März 1920, siehe Seite 3, Zeile 15 - Seite 4, Zeile 32	
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgelieft)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
9. Januar 1987		13 FEV. 1987
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des Bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		M. VAN MOL 

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 02/02/87

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2746414	26/04/79	Keine	
GB-A- 1061557		Keine	
GB-A- 139077		Keine	